



**PERÚ**

**Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud  
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 029-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**USO DE FÓRMULA NUTRICIONAL EXTENSAMENTE HIDROLIZADA EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ALERGI A ALIMENTARIA SEVERA  
MEDIADA O NO MEDIADA POR IgE**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Mayo, 2016*



**IETSI**

**INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN**

## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
3. María Claudia Picasso - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
4. Francis Rojas Rodríguez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
5. Yuani Román Morillo - Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
6. Ana María Patricia Aibar Castillo – Médico Pediatra, Hospital III Suárez – Angamos-ESSALUD
7. Rocío Campos Benavente – Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD
8. Marco Antonio Morales Acosta - Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD
9. Hilda Paitanmala Montero – Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Uso de Fórmula Nutricional Extensamente Hidrolizada en pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 029–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**FEH** Fórmula nutricional extensamente hidrolizada / Fórmula en base a proteínas extensamente hidrolizadas

**FAA** Fórmula en base a aminoácidos

**APLV** Alergia a la proteína de leche de vaca

**GPC** Guías de Práctica Clínica

**NICE** National Institute for Health and Care Excellence



## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	6
	A. ANTECEDENTES .....	6
	B. ASPECTOS GENERALES .....	7
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FÓRMULA NUTRICIONAL EXTENSAMENTE HIDROLIZADA.....	8
III.	METODOLOGÍA.....	10
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	10
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV.	RESULTADOS .....	12
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	14
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	15
	i. Guías de práctica clínica .....	15
V.	DISCUSIÓN .....	22
VI.	CONCLUSIONES.....	24
VII.	RECOMENDACIONES.....	25
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
IX.	ANEXOS .....	28
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso .....	28





## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La presente evaluación de tecnología sanitaria presenta la evidencia científica encontrada acerca del uso del producto nutricional Fórmula Extensamente Hidrolizadas (FEH) en infantes con alergia alimentaria severa.
- Las alergias alimentarias son un problema de salud que afectan a niños y adultos. La etapa más común para el desarrollo de esta condición es durante la lactancia y primera infancia. El diagnóstico se basa en el criterio clínico y los síntomas son muy variables. Los principales alérgenos alimentarios se encuentran en el maní, huevo, pescado, mariscos, soya, trigo y leche de vaca, siendo este último la causa más común de alergia alimentaria en niños
- Se hallaron cinco guías de práctica clínica (GPC) en las que se evaluó el uso de FEH frente a otras fórmulas infantiles en la población de pacientes de nuestra pregunta PICO de interés. De la evidencia encontrada, las GPC recomiendan el uso de FEH en infantes con diagnóstico de APLV alimentados con leche materna y/o fórmulas infantiles, como parte de la dieta libre de proteína de leche de vaca. Estas recomendaciones se realizaron en consenso en base a opiniones de expertos y criterio clínico, más no se halló sustento alguno en los estudios primarios referenciados.
- Según las GPC, se recomienda el uso de FEH como tratamiento de primera línea en la alergia alimentaria ya que estas remitirían los signos y síntomas en la gran mayoría de los pacientes. Existen otras fórmulas en el mercado consideradas en estas GPC a base de aminoácidos libres que pueden ser utilizadas como alternativas de tratamiento de la alergia alimentaria severa y que son recomendadas toda vez que persistan los síntomas con el uso de las FEH.
- Adicionalmente, las opiniones de expertos en pediatría afirman que la ingesta de FEH es necesaria como tratamiento para eliminar los signos y síntomas primarios, así como contrarrestar el desarrollo a largo plazo de problemas cognitivos y psicomotores en infantes diagnosticados con alergia alimentaria severa.
- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la fórmula nutricional extensamente hidrolizada en pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del producto farmacéutico Fórmula Nutricional Extensamente Hidrolizada (FEH) respecto a su uso en pacientes con Síndrome de alergia alimentaria severa. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Marco Antonio Morales Acosta a través del Comité Farmacológico de la Red Asistencial Rebagliati.

Así, la Red Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de la Fórmula Nutricional Extensamente Hidrolizada según la siguiente pregunta PICO:



<b>P</b>	Pacientes con colitis alérgica severa
<b>I</b>	Formula nutricional en base a proteínas extensamente hidrolizadas
<b>C</b>	Formula estándar en base a proteínas enteras
<b>O</b>	Favorecer un adecuado crecimiento Resolución de síntomas de alergia



Luego de reuniones técnicas con los médicos especialistas en pediatría, Dra. Patricia Aibar Castillo, Dra. Rocío Campos Benavente, Dra. Hilda Paitanmala Montero y Dr. Marco Morales Acosta de la Red Asistencial Rebagliati, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:

<b>P</b>	Paciente con alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE (incluye alergia o intolerancia a la proteína de la leche de vaca) severa que haya demostrado intolerancia con persistencia de síntomas (historia clínica y /o reporte de farmacia).
<b>I</b>	Fórmula pediátrica a base a proteínas extensamente hidrolizadas
<b>C</b>	Fórmula estándar



O	<p>Desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de síntomas gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, cólico, diarrea)</li> <li>• Ganancia pondo-estatural (aumento de peso y talla de acuerdo a la edad)</li> <li>• Disminución de síntomas cutáneos (dermatitis atópica)</li> </ul> <p>Desenlaces secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del tiempo para el alivio de síntomas clínicos</li> <li>• Calidad de vida</li> </ul>
---	---



## B. ASPECTOS GENERALES

La alergia alimentaria es un problema de salud que afecta a niños y adultos, siendo más común en la etapa de lactancia y primera infancia (1). En Japón, la alergia alimentaria en la infancia afecta al 5-10% de infantes, 5% de niños pequeños, y 1.5-3% de escolares (2). En Estados Unidos se estima que la alergia alimentaria afecta al 5% de niños menores de 5 años, mientras que en la población adolescente y adulta la cifra se reduce a 4% (3), habiéndose visto un incremento de la prevalencia de esta enfermedad en los últimos años (3) (4).



Para que una condición sea considerada alergia alimentaria debe cumplir con los siguientes criterios: a) una respuesta inmune adversa que se produce de forma reproducible debido a la exposición a un determinado alimento y b) se diferencia de otra respuesta adversa hacia los alimentos, como la intolerancia alimentaria, reacciones farmacológicas, o reacciones mediadas por toxinas (4). La respuesta inmune puede ser específica (mediada por IgE), mediada por mecanismos celulares (no mediada por IgE) o mixta (mediada por IgE y mecanismos celulares) (5)(6). La alergia alimentaria se clasifica en cuatro grupos según su presentación clínica: 1) alergia gastrointestinal en neonatos e infantes, 2) dermatitis atópica infantil asociada a alergias alimentarias, 3) alergia alimentaria inmediata, y 4) alergias en sus formas específicas, incluyendo anafilaxia dependiente de alimentos inducida por el ejercicio y síndrome de alergia oral (2). Las principales alergias alimentarias son provocadas por la ingesta de los siguientes alimentos: maní, huevo, pescado, mariscos, soya, trigo y leche de vaca, siendo el último la causa más común de alergia alimentaria en niños (4).



Los síntomas de la alergia alimentaria pueden variar de leves a severos. Según consenso de expertos, la alergia alimentaria leve-moderada está asociada a la presencia de angioedema en los labios, ojos o cara, otros tipos de angioedema, tos, síntomas orofaríngeos, eczema, enrojecimiento de la piel, urticaria, prurito, y vómitos. En cambio, la alergia alimentaria severa está asociadas a síntomas de anafilaxia,

presión arterial disminuida, dificultad respiratoria y la presencia conjunta de vómitos, angioedema y tos (4). Sin embargo, no existen definiciones estándares para clasificar las alergias según su nivel de gravedad. La anafilaxia inducida por alimentos, considerado el síntoma de mayor gravedad, es una reacción sistémica inmediata asociada a anticuerpos específicos de IgE, y se caracteriza por la reducción de la presión arterial, alteración de la conciencia y dificultad respiratoria (2)(4). Además, diversos síndromes clínicos están asociados a la presencia de alergia alimentaria, como la esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, proctocolitis inducida por proteínas alimentarias, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, síndrome de alergia oral, entre otros (6).

Existen varias posibilidades de tratamiento para la alergia alimentaria. Entre ellas, se encuentran la inmunoterapia para la desensibilización o tolerancia al alérgeno, el uso de probióticos y la implementación de una dieta de eliminación. La dieta de eliminación, caracterizada por la eliminación de los alérgenos de la dieta, es la intervención clave para el manejo de la alergia alimentaria, ya que generalmente resulta en la resolución de los signos y síntomas (5). En infantes alimentados con leche materna, la madre lleva a cabo una dieta de eliminación con el objetivo de eliminar los alérgenos de la leche materna, o se suspende la ingesta de leche materna por parte del infante, y se sustituye por una fórmula infantil libre de alérgenos (5). En el caso de los infantes alimentados por fórmulas infantiles y/o alimentos, la dieta de eliminación consiste en eliminar la fórmula/alimento que contiene el alérgeno de su alimentación habitual. En la mayoría de los casos, el uso de dietas de eliminación como tratamiento a la alergia alimentaria en infantes alimentados con leche materna y/o fórmulas infantiles incluyen la ingesta de fórmulas hipoalergénicas (4)(7). Pocos estudios se han publicado acerca del uso de las dietas de eliminación debido a la dificultad en realizar ensayos clínicos aleatorizados en la población infantil. Debido además a la escasez de información, las recomendaciones formuladas sobre el uso de dietas de eliminación son basadas en opinión de expertos (1)(5).

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FÓRMULA NUTRICIONAL EXTENSAMENTE HIDROLIZADA

Las fórmulas en base a proteínas extensamente hidrolizadas (FEH) son fórmulas hipoalergénicas diseñadas para el consumo en infantes con síntomas de alergia a proteínas alimentarias (8) o con alto riesgo de alergia alimentaria (9). Estas fórmulas pueden constituir el 100% de la ingesta diaria de nutrientes en niños menores de 6 meses, y el 50% en niños mayores de 6 meses con esta patología (9).

Las FEH son preparadas a través de hidrólisis térmica y/o enzimática y están compuestas por aminoácidos libres y péptidos con un peso molecular <3000 daltons, derivados de leche bovina u otros alimentos como la soya y el arroz (10)(11).



Actualmente, las FEH más utilizadas son elaboradas a través de la hidrólisis de caseína o proteína del suero de leche (11). En su composición, se pueden encontrar niveles elevados de tirosina, fenilalanina, valina, metionina y treonina en comparación a la leche materna (10). Las desventajas de las FEH son el elevado costo, la osmolaridad alta, y el mal sabor debido a la presencia de aminoácidos azufrados, que aumenta según el nivel de hidrólisis de la fórmula (10).

Según la Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA), las siguientes FEH están disponibles en el mercado peruano y cuentan con registro sanitario, como se detalla a continuación:

Registro Sanitario	Marca	Producto	Nombre	Forma Farmacéutica	Presentación	Precio mínimo
I1000913E /NAKSSA	Danone Nutricia	Nutrilon Pepti Junior	Fórmula con proteína hidrolizada de suero concentrado con hierro, vitaminas y minerales para lactantes – Nutrilon Pepti Junior Hipoalergénico	Polvo liofilizado de suero	Lata x 400 g	s/. 68.61
I1001513E /NAMAJH	Mead Johnson	Nutramigen Premium con LGG	Fórmula adaptada para lactantes hipoalergénica con proteína láctea extensamente hidrolizada y probióticos – Mead Johnson Nutramigen Premium con LGG.	Polvo liofilizado	Envase multicapas de composite x de 357 g - 400g - 454 g - 561 g - 800 g - 900 g. Lata de hojalata grado alimenticio x de 357g - 400 g - 454 g - 561 g - 800 g - 900 g.	No se encontró referencia
I1001108E /NABIME	Mead Johnson	Nutramigen Premium	Fórmula adaptada con proteína extensamente hidrolizada y con hierro para lactantes desde el nacimiento, Nutramigen Premium	Polvo liofilizado	Envase cilíndrico de composite (multicapas) de 400 g, 454 g y 900 g	No se encontró referencia



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en relación al uso de fórmulas en base a proteínas extensamente hidrolizadas (FEH) para el tratamiento de alergia alimentaria severa. Se dio preferencia a guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados. Asimismo, se consideró extraer información con una estrategia de “bola de nieve” mediante la revisión de listas de referencias de las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas, relevantes a la pregunta PICO a evaluar.



La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos The National Library of Medicine (Pubmed), The Web of Science, EMBASE, y Cochrane Library. Adicionalmente se buscó información en los metabuscadores Epistemonikos, y Translating Research into Practice (TRIPDATABASE). Específicamente, la búsqueda de guías de prácticas clínicas se realizó en las páginas de internet de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Guideline of Clearinghouse (NGC), la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH), el Consorcio Escocés de Medicinas (SMC), y el repositorio creado por la agencia para la investigación en salud y calidad (AHRQ). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.



#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizó lenguaje libre. Se utilizaron términos Medical Subject Headings (MeSH) para la búsqueda en PubMed.

Lenguaje libre:

- Severe infant allergy
- Cow milk allergy
- Severe food allergy
- Severe cow milk allergy
- Extensively hydrolyzed formula
- Extensively protein hydrolyzed formula
- Hydrolysate, extensive hydrolyzed formula
- Extensive hydrolyzed protein formula

Términos MeSH:

- Hypersensitivity/diet therapy
- Allergy and Immunology
- Infant Formula

## C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se considerarán los estudios que evalúen específicamente el uso de FEH para el tratamiento de alergia alimentaria severa. Con respecto al diseño del estudio, se considerarán guías de práctica clínica de mejor calidad metodológica disponible, y revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis. Se incluirán, además, todos los ensayos clínicos aleatorizados fase III que no fueron evaluados en las revisiones sistemáticas seleccionadas. De no encontrarse revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis ni ensayos clínicos fase III, se considerarán estudios observacionales y revisiones narrativas que responden a la pregunta PICO establecida.

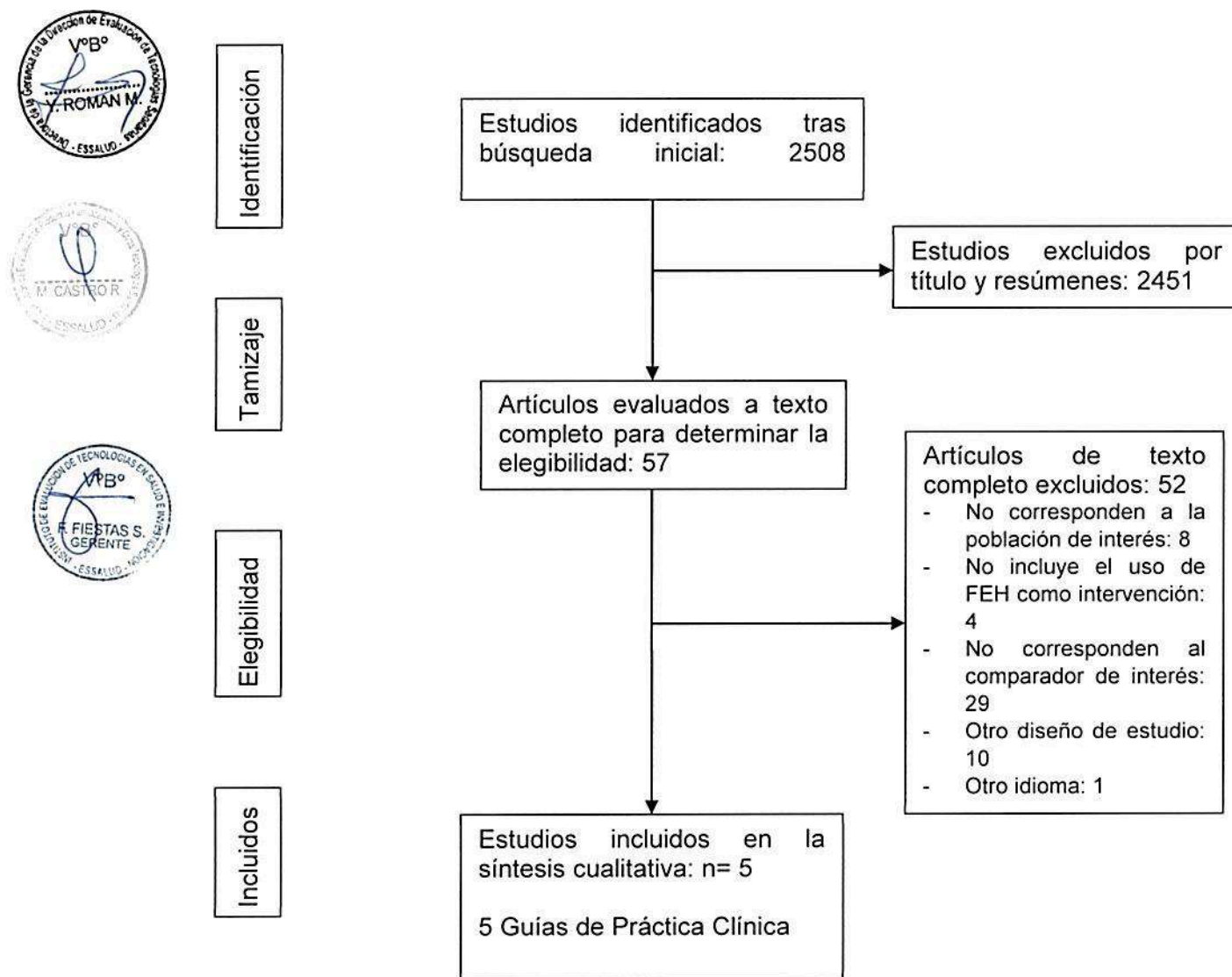




## IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda realizada, se encontró evidencia científica acerca del uso de FEH para pacientes con alergia alimentaria severa, según la pregunta PICO formulada.

### Flujograma de selección de bibliografía



En resumen, luego de revisar un total de 2508 referencias como resultado de la búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 57 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés. Luego, 5 referencias fueron finalmente seleccionadas para ser analizadas, ya que se corresponden con los criterios de la pregunta PICO.


**Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos**

Fuente	Estrategia de búsqueda	Nr. de artículos
PubMed	((("Hypersensitivity/diet therapy"[Mesh]) OR "Allergy and Immunology"[Mesh:NoExp])) OR cow milk protein allergy AND "Infant Formula"[Majr] OR extensively hydrolyzed formula	212
The Web of Science	TOPIC: (severe cow milk allergy) OR TITLE: (severe food allergy) OR TITLE: (severe infant allergy) OR TITLE: (cow milk allergy) AND TOPIC: (extensively hydrolyzed formula) OR TOPIC: (extensively hydrolyzed protein formula) OR TOPIC: (extensive hydrolyzed formula) OR TOPIC: (extensive hydrolyzed protein formula). Timespan: All years. Search language = Auto	351
EMBASE	Extensively hydrolyzed formula AND allergy AND infant.ti	0
Cochrane Library	Cow milk allergy AND formula	0
Epistemonikos	title:(severe cow milk allergy OR severe infant allergy OR cow milk allergy OR food allergy OR severe food allergy) AND (title:(extensively hydrolyzed formula OR extensively protein hydrolyzed formula OR hydrolysate) OR abstract:(extensively hydrolyzed formula OR extensively protein hydrolyzed formula OR hydrolysate))	1364
	title:(severe cow milk allergy OR severe infant allergy OR cow milk allergy OR food allergy OR severe food allergy) AND (title:(extensively hydrolyzed formula OR extensively protein hydrolyzed formula OR hydrolysate) OR abstract:(extensively hydrolyzed formula OR extensively protein hydrolyzed formula OR hydrolysate))	440
Trip Database	(severe infant allergy OR cow milk allergy)(extensively hydrolyzed formula OR extensively hydrolyzed protein formula OR hydrolysate formula)	107
NICE	Food allergy AND infant formula	14
NGC	Food allergy AND infant formula	12
CADTH	Food allergy AND infant formula	0
SMC	Food allergy AND infant formula	0
AHRQ	Food allergy AND infant formula	38
Clinicaltrials.gov	Food allergy AND infant formula	34




## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se detalla la evidencia científica que sustenta el uso de fórmulas en base a proteínas extensamente hidrolizadas (FEH) en pacientes con alergia alimentaria severa.




**Guías de Práctica Clínica:** la búsqueda identificó cinco guías para el manejo de la alergia alimentaria general que corresponden a NICE 2015, ESPHGAN GI 2012, Ministerio de Salud de Chile 2012, Kemp et al., 2008, Vandenplas et al., 2007.



**Revisiones Sistemáticas:** No se encontraron revisiones sistemáticas asociadas a la pregunta PICO de interés.

**Ensayos Clínicos:** No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados adicionales relevantes a la pregunta PICO de interés.

**Ensayos Clínicos no publicados:** No se encontraron ensayos clínicos no publicados que respondan específicamente a la comparación de interés de la pregunta PICO



**Revisiones Narrativas:** No se identificaron revisiones narrativas asociadas a la pregunta PICO de interés.



## B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

#### Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud (NICE), 2015 - “Cow’s milk protein allergy” (12)

La presente guía está dirigida a profesionales de atención primaria, con el objetivo de apoyarlos en la evaluación, diagnóstico y manejo del paciente con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) en menores de 5 años. Las recomendaciones de esta guía se describen a continuación.



En pacientes con lactancia materna exclusiva diagnosticados con APLV no mediada por IgE, la guía recomienda una dieta estricta libre de proteína de leche de vaca para la madre. En pacientes alimentados por fórmulas, la guía establece el uso de fórmulas hipoalergénicas, incluyendo fórmulas en base a proteínas extensamente hidrolizadas (FEH) y Fórmulas en base a Aminoácidos (FAA). Asimismo, el documento menciona que la FEH es tolerada en un 90% de pacientes con APLV. Estas recomendaciones han sido basadas en la guía de práctica clínica de NICE 2011: “Food Allergy in children and young people”. Sin embargo, tras la revisión de la misma, se encontró que la guía NICE 2011 no presenta una recomendación explícita sobre el uso de FEH en esta población, además de carecer de sustento a través de referencias bibliográficas. Por eso, se desconoce el origen de las recomendaciones expuestas por la guía de NICE 2015.



La estrategia de búsqueda de la GPC es presentada de manera correcta, e incluye una búsqueda en diversas bases de datos para la selección de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, entre otros diseños de estudios existentes hasta octubre del año 2014. Sin embargo, la guía seleccionada cuenta con varias limitaciones metodológicas. La metodología de la GPC no menciona haber realizado una búsqueda sistematizada, ni describe los criterios de selección de la evidencia. De igual manera, no se describen los métodos utilizados para la evaluación de la calidad de evidencia ni para la formulación de las recomendaciones. Asimismo, la guía no referencia a los profesionales que participaron en la elaboración de la guía, y no menciona si es que fue revisada por un panel de expertos previo a su publicación. Por lo tanto, la GPC presenta severas limitaciones metodológicas en su elaboración. Debido a ello, y a que se desconocen las fuentes primarias utilizadas para la elaboración de las recomendaciones, se sugiere que las recomendaciones establecidas por la guía sean consideradas con cautela.



**Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN), 2012 – “Diagnostic Approach and Management of Cow’s Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines” (13)**

Esta guía fue elaborada con el objetivo de proveer un enfoque práctico para el manejo de infantes diagnosticados con APLV con síntomas gastrointestinales, lo cual constituye un tipo de alergia alimentaria severa y está incluida en nuestra población de la pregunta PICO. La guía proporciona herramientas para el diagnóstico de la APLV, los procedimientos utilizados en las dietas de eliminación, y recomendaciones y algoritmos para el tratamiento y manejo de esta patología.

En infantes alimentados por leche materna con síntomas severos de alergia alimentaria se recomienda sustituir la leche materna por fórmulas hipoalergénicas, de preferencia FAA, por un periodo máximo de dos semanas. Durante este periodo, la madre debe llevar una dieta de eliminación con el objetivo de eliminar la proteína de leche de vaca de la leche materna. En el caso de los infantes alimentados por fórmula, se sugiere llevar a cabo una dieta de eliminación mediante el consumo de FEH como primera línea de tratamiento. Esta recomendación ha sido basada en opinión de expertos y en una guía que será descrita posteriormente en esta sección del dictamen (Vandenplas 2007). Además, se menciona que las FEH provocan alergia en menos del 10% de los pacientes que las consumen. En aquellos pacientes que reaccionan alérgicamente a las FEH, se recomienda el uso de FAA. Asimismo, en infantes con reacciones anafilácticas severas y enteropatías severas, se sugiere el uso de FAA como primera línea de tratamiento (14). Sin embargo, la evidencia que soporta esta recomendación es de un ensayo clínico de baja calidad metodológica (De Boissieu 2002). En infantes mayores de 12 meses se recomienda el uso de FEH, fórmulas en base a proteínas de soya, o FAA en el caso de que ninguna de las anteriores sea tolerada. Los autores mencionan que la evidencia científica acerca del uso de FEH y FAA en la población de estudio es escasa. En resumen, la mayor parte de las recomendaciones presentadas en la guía no se encuentran referenciadas, solo algunas de ellas se encuentran enlazadas a una guía de práctica clínica y un ensayo clínico, ambos de baja calidad metodológica, o han sido elaboradas a través de la opinión de expertos.

Con respecto a la metodología de elaboración de la guía, se encontraron varias limitaciones. Por ejemplo, esta guía no presenta la estrategia de búsqueda utilizada ni los criterios de inclusión y exclusión para la selección de estudios. Tampoco se hace mención a los métodos de evaluación de la calidad de la evidencia encontrada, los niveles de evidencia ni la fuerza de las recomendaciones. Además, se desconoce el origen de varias de las recomendaciones presentadas, ya que no se encuentran referenciadas en la bibliografía. Por último, no se incluye un procedimiento para la actualización de la guía ni una revisión por un panel de expertos externo antes de su publicación. Se concluye que esta guía aporta recomendaciones que deben ser interpretadas con precaución, ya que presenta severas limitaciones tanto en la





metodología de elaboración como en la evidencia misma que sustentan sus recomendaciones.

## Ministerio de Salud de Chile, 2012 – “Alergia a la Proteína de Leche de Vaca” (15)

La presente guía está dirigida a profesionales de la salud de atención primaria como referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la atención de los pacientes con APLV. Los principales objetivos de la guía son orientar en el diagnóstico y tratamiento precoz y oportuno de pacientes con APLV, evitar el sobre-diagnóstico de APLV en lactantes, estandarizar la indicación de fórmulas y alimentación complementaria en pacientes con APLV, prevenir alteraciones nutricionales y asegurar un adecuado desarrollo pondoestatural en pacientes con APLV, entre otros.

Con respecto a la clasificación de niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones presentadas, esta guía los clasifica en números del 1 – 4, siendo “1” ensayos aleatorizados; “2” estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria; “3” estudios descriptivos; y “4” opinión de expertos. Los grados de recomendación se clasifican en letras como “A”, “B”, “C” e “I”, siendo “A” altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad<sup>1</sup>; “B” recomendada, basada en estudios de calidad moderada<sup>2</sup>; “C” recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad<sup>3</sup>; e “I” información insuficiente<sup>4</sup> para formular una recomendación.

Esta guía recomienda el uso general de FEH en pacientes alimentados con fórmula con diagnóstico de APLV. Además, menciona que el 90% de los pacientes con APLV que la consumen, responden adecuadamente a estas fórmulas como tratamiento de la alergia. En pacientes que no toleren la FEH, se recomienda iniciar el tratamiento con FAA. En el caso de pacientes menores de 6 meses que presenten formas graves de alergia o reacciones de hipersensibilidad inmediata, se recomienda utilizar FAA como primera línea de tratamiento. Estas recomendaciones se clasifican dentro del grado de recomendación B, basada en estudios de “calidad moderada.” No obstante, no se referencian los estudios de este grado de recomendación.

<sup>1</sup> Constituye ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

<sup>2</sup> Constituyen intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con estándar de oro pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

<sup>3</sup> Constituyen estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

<sup>4</sup> Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.



Las limitaciones de esta guía incluyen, en primer lugar, la falta de criterios de inclusión y criterios de exclusión para la selección de estudios. Asimismo, las recomendaciones expuestas en la guía se encuentran clasificadas según niveles de evidencia y grados de recomendación, diferenciados por el diseño de los estudios. Sin embargo, se desconocen los estudios utilizados para la formulación de las recomendaciones. Además, los elaboradores de la guía no presentaron la declaración de los conflictos de interés. En conclusión, las recomendaciones presentadas en la guía pueden ser tomadas en cuenta, pero con precaución, debido a que no se encuentran sustentadas por evidencia científica, y porque existen limitaciones metodológicas en su elaboración.

### **Kemp et al., 2008 – “Guidelines for the use of infant formulas to treat cow’s milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion” (16)**

Esta GPC fue elaborada por un panel de consenso conformado por médicos pediatras especialistas en alergias. La guía presenta pautas para el uso de fórmulas en base a soya, proteínas extensamente hidrolizadas y aminoácidos libres para el tratamiento de varios síndromes provocados por la APLV, incluyendo anafilaxia, eczema atópico, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, entre otros.

La guía clasifica las recomendaciones establecidas según nivel de evidencia (I – IV), siendo “I” el mayor nivel de evidencia basado en revisiones sistemáticas. El nivel de evidencia “II” se basa en ensayos clínicos aleatorizados, el nivel “III” en ensayos clínicos no aleatorizados, y el nivel “IV” en serie de casos. Las recomendaciones se encuentran divididas según el tipo de reacción alérgica que se presente en el paciente. Por un lado, los síndromes de reacción alérgica inmediata son: reacción alérgica inmediata, anafilaxia, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. Por otro lado, los síndromes con reacción alérgica retardada son: eczema atópico, síndromes gastrointestinales, reflujo gastro-esofágico, gastroenteritis eosinofílica alérgica, enteropatía inducida por proteínas alimentarias, estreñimiento, irritabilidad severa representada por cólicos, proctocolitis inducida por proteínas alimentarias y esofagitis eosinofílica.

Para los síntomas de reacciones alérgicas inmediatas, algunos de ellos considerados también como síntomas de alergia severa, se recomienda como primera opción de tratamiento una FEH en infantes menores de 6 meses. En caso esta no sea tolerada, se debe cambiar a FAA (Nivel de evidencia II, no se referenciaron los estudios). En infantes mayores a 6 meses, se recomienda una fórmula en base a proteínas de soya como primera línea de tratamiento, una FEH en caso la fórmula en base a proteínas de soya no sea tolerada, y una FAA si es que se presenta una reacción alérgica a la FEH (Nivel de evidencia II, no se referenciaron los estudios). Si es que el infante afectado ingiere leche materna, se recomienda eliminar el consumo materno de la proteína de la leche de vaca.





Para los casos de reacciones anafilácticas, la recomendación como primera línea de tratamiento es el uso de la FAA (Nivel de evidencia IV, no se referenciaron los estudios). Al igual que en el caso anterior, si es que el infante afectado ingiere leche materna, se recomienda eliminar el consumo materno de la proteína de la leche de vaca.

Para el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias el consenso de expertos recomienda el uso de FEH como primera opción. En infantes con lactancia materna, se recomienda utilizar la FEH de manera complementaria a la leche materna. Si es que la FEH no es tolerada, la segunda opción de tratamiento establecida por los expertos son las FAA (Nivel de evidencia IV, no se referenciaron los estudios).

Si es que el infante presenta eczema atópico como reacción alérgica retardada, se recomienda como primera opción de tratamiento una FEH en infantes menores de 6 meses, o en infantes mayores de 6 meses con retraso en el crecimiento. En el caso ésta no sea tolerada, se debe cambiar a FAA. En infantes mayores a 6 meses eutróficos, se recomienda una fórmula en base a proteínas de soya como primera línea de tratamiento. Si es que esta fórmula no es tolerada, se debe cambiar a una FEH como segunda línea de tratamiento. En última instancia, si la FEH provoca reacciones alérgicas en el infante, se recomienda la incorporación de una FAA (Nivel de evidencia IV, no se referenciaron los estudios). Si es que el infante afectado ingiere leche materna, se recomienda eliminar el consumo materno de la proteína de la leche de vaca y otros alimentos alérgenos.

El panel de expertos recomienda para una reacción alérgica retardada representada por reflujo gastro-esofágico (Nivel de evidencia III, no se referenciaron los estudios), irritabilidad severa (Nivel de evidencia I, no se referenciaron los estudios), gastroenteritis eosinofílica alérgica, enteropatía inducida por proteínas alimentarias, estreñimiento y síndromes gastrointestinales (Nivel de evidencia IV, no se referenciaron los estudios) el consumo de FEH para menores de 6 meses o mayores de 6 meses con retardo de crecimiento. En el caso de que estas fórmulas no sean toleradas, se recomienda iniciar la alimentación por FAA. En mayores de 6 meses sin retraso en el crecimiento se recomienda la alimentación por fórmula en base a proteínas de soya como primera línea de tratamiento, FEH como segunda línea de tratamiento, y FAA en caso las fórmulas anteriores no hayan sido toleradas. Si es que los infantes son alimentados por leche materna, los expertos recomiendan la eliminación de la proteína de leche de vaca y otros alimentos alérgenos de la dieta materna.

En la proctocolitis inducida por proteínas alimentarias en infantes con lactancia materna, los expertos recomiendan eliminar la proteína de la leche de la vaca y otros alimentos alérgenos de la dieta de la madre. En infantes alimentados por fórmula, la primera opción de tratamiento establecida es el uso de FEH. Si es que la manifestación de síntomas continúa, la FAA se presenta como segunda opción al tratamiento (Nivel de evidencia IV, no se referenciaron los estudios).





Por último, para los pacientes que presentan una reacción alérgica retardada con esofagitis eosinofílica, se recomienda el uso de FAA como única opción de tratamiento. En el caso de que el infante afectado reciba leche materna, se debe eliminar la proteína de la leche de vaca de la dieta de la madre.

Esta guía presenta, además, varias limitaciones metodológicas con respecto a su elaboración. No se muestra la estrategia de búsqueda utilizada para la selección de evidencia ni los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de estudios. Además, no se evaluó la calidad de evidencia de los mismos. Las recomendaciones expuestas en la guía no se encuentran ligadas a evidencia científica. Esto se debe a que la guía menciona una clasificación según nivel de evidencia, en base a estudios diferenciados por el diseño; sin embargo, estos estudios no se encuentran referenciados. La guía tampoco señala haber sido revisada por un panel de expertos externo previo a su publicación. Por último, no se incluye un proceso de actualización. Los autores mencionan que la guía fue elaborada gracias al apoyo de la empresa Nutricia, especializada en nutrición clínica y productora de FEH. Asimismo, los autores declaran haber participado en conferencias, haber recibido apoyo económico para investigaciones científicas, y haber sido miembros de la junta de médicos de empresas productoras de fórmulas infantiles como Nutricia, Abbott, Nestlé, Wyeth, entre otras. En conclusión, las recomendaciones expuestas deben ser consideradas con precaución, debido a la escasez de evidencia para ser sustentadas, los conflictos de interés de los autores, y las limitaciones metodológicas en la elaboración de la guía.

#### **Vandenplas et al., 2007 – “Guidelines for the diagnosis and management of cow’s milk protein allergy in infants” (17)**

Estas pautas fueron desarrolladas por un panel de expertos en pediatría, integrantes de hospitales líderes en Europa. El objetivo de la guía es establecer pautas para pediatras generales y médicos de atención primaria para el diagnóstico y manejo de la APLV en infantes.

La presente guía clasifica sospecha de (APLV) severa por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: retraso en el crecimiento debido a diarreas, vómitos o regurgitación, rechazo al alimento, cantidades moderadas o grandes de sangre en heces con hemoglobina disminuida y enteropatía perdedora de proteínas. Cuando se sospecha la presencia de APLV severa en infantes con LME, se recomienda la eliminación de la proteína de leche de vaca de la dieta materna, y la derivación a un especialista pediatra. Por otro lado, cuando se sospecha APLV severa en un infante mayor a 6 meses, la guía recomienda establecer una dieta de eliminación en el infante, a través de la ingesta de una FAA. Los autores presentan las FAA como primera opción de tratamiento, ya que sustentan que estas fórmulas minimizan el riesgo de retraso en el crecimiento y pérdida de peso en comparación a una FEH. Sin embargo, la



recomendación está basada en experiencia clínica y opiniones de expertos, más no en estudios científicos.

Esta guía presenta varias limitaciones metodológicas. Las recomendaciones expuestas no se encuentran respaldadas por evidencia científica y, según los autores, requieren de una validación y revisión prospectiva. La guía tampoco incluye la estrategia de búsqueda utilizada ni los criterios de inclusión y exclusión propuestos para la selección de evidencia. Asimismo, no presentan las fortalezas ni limitaciones de la evidencia utilizada para la elaboración del documento. Por último, la guía no fue revisada por expertos externos antes de su publicación y no cuenta con un procedimiento de actualización de evidencia. Los autores declaran que la elaboración de la presente guía fue financiada por la empresa Nutricia. Asimismo, los autores mencionan haber recibido apoyo y haber asistido a conferencias de Nutricia, Nestlé, Mead Johnson, y otras empresas fabricantes de fórmulas lácteas infantiles. Por lo tanto, la escasa evidencia científica de esta guía, los conflictos de intereses de los autores, y las limitaciones metodológicas que esta presenta, ponen en duda la validez de las recomendaciones expuestas.





## V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada a la fecha (mayo 2016) con respecto a la eficacia y seguridad del uso de fórmulas en base a proteínas extensamente hidrolizadas (FEH) como tratamiento en pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria severa. Tras la búsqueda de evidencia científica se seleccionaron cinco guías de práctica clínica (GPC) en las se formulan recomendaciones acerca del uso de las FEH en pacientes que desarrollan APLV.

De la evidencia encontrada, las GPC recomiendan el uso de FEH como primera línea de tratamiento en pacientes con APLV u otro tipo de alergias alimentarias. Las guías NICE 2015, del Ministerio de Salud de Chile 2012 y Vandenplas et al., 2007, sugieren el consumo de FEH o FAA en infantes con APLV que son alimentados por fórmulas infantiles. En infantes alimentados con leche materna, se recomienda que la madre lleve una dieta libre de proteína de leche de vaca. Las dos guías restantes (ESPHGAN GI 2012 y Kemp et al., 2008) recomiendan el uso de FEH en algunos infantes con alergia alimentaria severa alimentados con leche materna. En la mayoría de estas guías se recomienda emplear un tratamiento escalonado, sugiriendo la administración de FEH como primera alternativa para alergia alimentaria, ya que es efectiva y bien tolerada por la mayoría de pacientes. El uso de FAA es recomendado como alternativa posterior al tratamiento con FEH en caso persistan los síntomas de alergia alimentaria en el infante. Un factor menos importante, pero aun así mencionado frecuentemente por estas guías, es que las FAA no siempre son presentadas como primera opción de tratamiento debido a un costo más elevado en comparación a las FEH.

Con respecto a la adherencia a las recomendaciones de las guías evaluadas, es importante indicar que deben ser tomadas con cautela. La calidad de la evidencia que presentan las GPC evaluadas sobre el uso de FEH en infantes con alergia alimentaria severa es muy baja, debido a las limitaciones metodológicas que presentan y a la escasez de sustento en sus recomendaciones. Por un lado, las recomendaciones expuestas en dos guías (Ministerio de Salud de Chile 2012 y Kemp et al., 2008) son clasificadas según niveles de evidencia, diferenciados por el tipo de diseño de estudio. Sin embargo, se desconocen los estudios que sustentan dichas recomendaciones. Por otro lado, otras dos guías descritas (ESPHGAN GI 2012 y Vandenplas et al., 2007) presentan recomendaciones basadas únicamente en opinión de expertos. Curiosamente, la guía de NICE 2015 tampoco referencia los estudios utilizados para la formulación de sus recomendaciones por lo que se desconoce la procedencia y calidad de las mismas. Además, se han identificado conflictos de interés en dos GPC (Vandenplas et al 2007 y Kemp et al 2008), ya que su elaboración ha sido financiada por laboratorios fabricantes de fórmulas infantiles y los autores han participado de conferencias auspiciadas por estos laboratorios.



Debido a que la evidencia encontrada carece de sustento en estudios primarios, se recurre a las opiniones de los expertos en pediatría del Seguro Social de Salud-ESSALUD, Dra. Patricia Aibar Castillo, Dra. Rocío Campos Benavente, Dra. Hilda Paitanmala Montero y Dr. Marco Antonio Morales Acosta, con el fin de documentar los beneficios observados en la práctica clínica diaria. Los especialistas sostienen que la ingesta de FEH es indispensable como método de tratamiento de primera línea para la alergia alimentaria severa, con el objetivo de evitar la exacerbación de los signos y síntomas, y el deterioro del estado nutricional en los infantes con esta patología. Específicamente, el uso de las FEH disminuiría los síntomas primarios incluyendo los dermatológicos y enteropáticos como estreñimiento, cólicos del infante, micro sangrado en heces, hemorragias digestivas bajas, frecuencia de vómitos y diarreas. Asimismo, según la experiencia clínica de los pediatras, la mejora evidente de la sintomatología primaria en los infantes se observa en aproximadamente 15 días desde el inicio de la ingesta de la FEH. Al mes y a los tres meses se evidencia una mejora sustancial en indicadores importantes para el desarrollo infantil como los niveles de hemoglobina y curvas de crecimiento.

Según los médicos especialistas, existe anualmente un estimado de menos de diez pacientes que tendrían la necesidad de usar FEH a nivel de EsSalud – Lima. La necesidad de disponer de una fórmula alterna a las fórmulas estándar para estos pacientes, se debe a que en los infantes con alergia alimentaria severa que no reciban las FEH los síntomas persistirían y las consecuencias serían severas. En la práctica clínica, los especialistas han observado que aquellos niños con hemorragias digestivas bajas o micro sangrado, tienden a desarrollar anemia ferropénica severa. En los infantes que persisten con vómitos, diarreas, estreñimiento, cólicos o regurgitación, se observa una disminución significativa en los indicadores de crecimiento, asociados a la presencia de desnutrición crónica severa. A largo plazo, todas estas afecciones conllevan a alteraciones en el desarrollo cognitivo y psicomotor del niño. Finalmente, se debe considerar que se trata de una población de pacientes muy vulnerable cuyo desarrollo a futuro depende de una adecuada alimentación y, por ende, del adecuado tratamiento de la alergia alimentaria durante sus primeros años de vida.





## VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el beneficio de las FEH en pacientes con alergia alimentaria severa. Se ha identificado evidencia proveniente de cinco guías de práctica clínica (GPC) de baja calidad metodológica en las que se recomendó en base a consensos y opinión de expertos, el uso de FEH frente a otras fórmulas infantiles en la población de pacientes de nuestra pregunta PICO de interés. Las GPC recomiendan el uso de FEH en infantes alimentados con fórmulas infantiles con APLV, como parte de la dieta libre de proteína de leche de vaca. Estas recomendaciones se realizaron en consenso en base a opiniones de expertos y criterio clínico, más no se halló sustento alguno en estudios primarios referenciados.
- La calidad de la evidencia que presentan las GPC evaluadas es muy baja, debido a las limitaciones metodológicas que presentan. Las recomendaciones expuestas en dos guías evaluadas son clasificadas según nivel de evidencia; no obstante, se desconoce los estudios que sustentan dichas recomendaciones. Por otro lado, dos guías descritas presentan recomendaciones basadas únicamente en opinión de expertos. Adicionalmente, la guía de NICE 2015 tampoco referencia los estudios utilizados para la formulación de sus recomendaciones.
- Los expertos en pediatría han observado en su experiencia la resolución clínicamente significativa de los síntomas de la alergia alimentaria severa, luego de la ingesta de FEH en infantes diagnosticados con esta patología. Además, mencionan que la ingesta de las FEH contrarresta el desarrollo a largo plazo de problemas cognitivos y psicomotores en los infantes. Debido a ello, los expertos tienen la opinión que las FEH constituirían una alternativa terapéutica en los pacientes con alergias alimentarias severas como método de tratamiento de primera línea.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la fórmula nutricional extensamente hidrolizada en pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



## VII. RECOMENDACIONES

Luego de usada la fórmula se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y la evolución clínica de cada paciente según lo estipulado en el Anexo N° 07 de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD y luego elevado al IETSI.

El primer informe debe ser remitido a las cuatro (04) semanas de haber sido utilizada la fórmula extensamente hidrolizada, el segundo informe de seguimiento a las 12 semanas, y a las 24 semanas y deberá contener de manera sistemática la siguiente información:

### Desenlaces Clínicos a reportar (cualquiera de los siguientes):

- Gastrointestinales
  - Falla de crecimiento debido a:
    - diarrea crónica o
    - regurgitaciones o
    - vómitos o
    - rechazo alimentario
  - Anemia por deficiencia de hierro por pérdida oculta o macroscópica de sangre
  - Enteropatía perdedora de proteína (hipoalbuminemia)
  - Enteropatía o colitis ulcerosa grave según endoscopia/histología
- Dermatológicos:  
Dermatitis atópica grave o exudativa con hipoalbuminemia o falla de crecimiento anemia por deficiencia de hierro.
- Respiratorios:
  - Laringoedema u obstrucción bronquial con dificultad respiratoria
  - Reacciones sistémicas: shock anafiláctico





## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Chapman J, Bernstein L, Lee R, Oppenheimer J, et al. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Mar;96(3 Suppl 2):S1-68.
- (2) Uriso A, Ebisawa M, Ito K, Aihara Y, et al. Japanese Guideline for Food Allergy 2014. *Allergology International*. 2014;63:399-419
- (3) Branum A, Lukacs S. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1549-55.
- (4) Schneider J, Newberry S, Riedl M, Bravata D, et al. Prevalence, Natural history, Diagnosis and Treatment of Food Allergy: a systematic review of the evidence.
- (5) Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25.
- (6) Boyce J, Assa'ad A, Wesley Burks A, Jones S, et al. Guideline for the Diagnosis and Management of Food allergy in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec; 126(6 0): S1–58.
- (7) Schneider Chafen, Newberry S, Riedl M, Bravata D, et al. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010;303(18):1848-1856.
- (8) American Academy of Pediatrics- Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2 Pt 1):346-9.
- (9) Agostini C, Terracciano L, Varin E, Fiocchi A. The nutritional value of protein-hydrolysed formulae. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(1):65-9.
- (10) G. Tamayo López, A. Sáenz de Urturi et al. Fórmulas infantiles especiales. *An Esp Pediatr* 1997;47:455-46
- (11) Bahna S. Hypoallergenic Formulas: optimal choices for treatment versus prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol*.2008;101:453–459
- (12) National Institute for Health and Care Excellence. Cow's milk protein allergy in children. 2015 (<http://cks.nice.org.uk/cows-milk-protein-allergy-in-children>).
- (13) Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Aug; 55(2):221-9.
- (14) De Boissieu, D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolysed cows' milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr* 2002;141:271–3.



(15) Arancibia E, Araneda C, Becerra C, Borzutzky A, et al. Guía Clínica: Alergia a la Proteína de Leche de Vaca. <http://www.minsal.cl/portal/url/item/dd7c4cf4c183c58de040010165016b2a.pdf>

(16) Kemp A, Hill D, Allen K, Anderson K, et.al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. MJA 2008; 188: 109-112.

(17) Vandenplas Y, Brueton M, Dupong C, Hill D, et.al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. BMJ: Apr 2007.

(18) Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. JPediatr 1995;127:550-7.

(19) Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2001;12:78-82.

(20) Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. Pediatrics 1992;90:463-5.








## IX. ANEXOS

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir la fórmula nutricional extensamente hidrolizada, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

 <p><b>Diagnóstico/condición de salud</b></p>	<p>Paciente con alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE (incluye alergia o intolerancia a la proteína de la leche de vaca) severa que haya demostrado intolerancia con persistencia de síntomas (Historia clínica y /o reporte de farmacia).</p>
<p><b>Grupo etario</b></p>	<p>Niños de 0 a 7 años de edad</p>
 <p><b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente</b></p>	<p>08 meses</p>
 <p><b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b></p>	<p>El médico solicitante* debe acreditar la persistencia de la sintomatología relacionada a alergia alimentaria severa, siendo uno o más de los siguientes signos y síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinales             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla de crecimiento debido a:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>○ diarrea crónica o</li> <li>○ regurgitaciones o</li> <li>○ vómitos o</li> <li>○ rechazo alimentario</li> </ul> </li> <li>• Anemia por deficiencia de hierro por pérdida oculta o macroscópica de sangre</li> <li>• Enteropatía perdedora de proteína (hipoalbuminemia)</li> <li>• Enteropatía o colitis ulcerosa grave según endoscopia/histología</li> </ul> </li> <li>• Dermatológicos:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis atópica grave o exudativa con hipoalbuminemia o falla de crecimiento anemia por deficiencia de Fe</li> </ul> </li> <li>• Respiratorios:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laringoedema u obstrucción bronquial con dificultad respiratoria</li> <li>• Reacciones sistémicas: shock anafiláctico</li> </ul> </li> </ul>



<p><b>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dosaje de IgE (IgE específica para alimentos)</li><li>• Dosaje de hemoglobina</li><li>• Evaluación del estado nutricional (z-score o percentiles de los indicadores peso/talla y talla/edad).</li><li>• Evaluación de la población linfocitaria</li><li>• Evaluación del neurodesarrollo</li><li>• Exámenes para descartar diagnósticos diferenciales pueden ser alguno de los siguientes:<ul style="list-style-type: none"><li>• Examen coprológico funcional</li><li>• Otros de acuerdo a la sintomatología presente, que el Comité Farmacoterapéutico considere pertinente.</li></ul></li></ul>
<p><b>Presentar la siguiente información debidamente documentada a los seis meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluación de la persistencia de síntomas al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.</li><li>• Dosaje de IgE (IgE específica para alimentos) al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.</li><li>• Dosaje de hemoglobina al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.</li><li>• Evaluación nutricional mensualmente de iniciada la fórmula (z-score o percentiles de los indicadores peso/talla y talla/edad)</li><li>• Evaluación del neurodesarrollo cada seis meses de iniciado el tratamiento.</li></ul> <p>El reporte de resultados deberá ser presentado cada seis meses de iniciado el tratamiento para evaluar la continuidad del tratamiento de forma oportuna.</p>

\* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la Unidad de Nutrición Pediátrica o unidad similar, de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.